

**Novel vitamin A acetate process**

**Patent number:** DE2733231  
**Publication date:** 1978-02-02  
**Inventor:** SCHLEICH KUNO DR (CH); STOLLER HANSJOERG DR (CH)  
**Applicant:** HOFFMANN LA ROCHE  
**Classification:**  
- international: **C07F9/54; C07F9/00;** (IPC1-7): C07C175/00  
- european: C07C175/00A3H2; C07F9/54A3  
**Application number:** DE19772733231 19770722  
**Priority number(s):** CH19760009524 19760726

**Also published as:**

 US4254281 (A1)  
 NL7707391 (A)  
 JP53015340 (A)  
 GB1551497 (A)  
 FR2359822 (A1)  
 CH601219 (A5)  
 BE857097 (A)  
 NL190069C (C)  
 IT1143735 (B)

less &lt;&lt;

**Report a data error here**

Abstract not available for DE2733231

Abstract of corresponding document: **US4254281**

There is disclosed a novel process for the preparation of vitamin A acetate whereby gamma -acetoxytiglic aldehyde is reacted with the salt formed by the reaction of vinyl- beta -ionol, triphenylphosphine and an acid.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide**BEST AVAILABLE COPY**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

⑬ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ Patentschrift  
⑪ DE 2733231 C2

⑤ Int. Cl. 4:  
C07 C 175/00

⑳ Aktenzeichen: P 27 33 231.6-42  
㉑ Anmeldetag: 22. 7. 77  
㉒ Offenlegungstag: 2. 2. 78  
㉓ Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung: 7. 4. 88

DE 2733231 C2

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

㉔ Unionspriorität: ㉕ ㉖ ㉗  
26.07.76 CH 9524-76

㉘ Patentinhaber:  
F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel, CH

㉙ Vertreter:  
Lederer, F., Dipl.-Chem. Dr., Pat.-Anw., 8000  
München

㉚ Erfinder:  
Schleich, Kuno, Dr., Zollikerberg, CH; Stoller,  
Hansjörg, Dr., Reinach, CH

㉛ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit  
in Betracht gezogene Druckschriften:

DE-AS 12 79 677

DE-AS 10 68 705

DE-AS 10 60 386

Angew. Chemie 77, 1965, 277-282;

Chemie-Ing.-Technik 45, 1973, 646-652;

㉜ Verfahren zur Herstellung von Vitamin-A-acetat

DE 2733231 C2

## Patentsprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Vitamin-A-Acetat durch Umsetzung von  $\beta$ -Jonylidenäthyltriphenylphosphonium-sulfat, -hydrogensulfat, -phosphat oder -chlorid mit  $\gamma$ -Acetoxytiglinaldehyd in Gegenwart einer Base, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung in wässriger Lösung in einem Temperaturbereich zwischen 0°C und 50°C durchführt und als Base Alkalicarbonat oder Ammoniak einsetzt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Base Kaliumcarbonat einsetzt.
3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung des  $\beta$ -Jonylidenäthyltriphenylphosphonium-sulfats, -hydrogensulfats oder -phosphats bei Raumtemperatur durchführt.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung des  $\beta$ -Jonylidenäthyltriphenylphosphoniumchlorids bei etwa 35°–45°C durchführt.

## Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Vitamin-A-acetat.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren wird  $\beta$ -Jonylidenäthyltriphenylphosphonium-sulfat, -hydrogensulfat, -phosphat oder -chlorid in wässriger Lösung in einem Temperaturbereich zwischen etwa 0°C bis 50°C in Gegenwart von Alkalicarbonat oder Ammoniak mit  $\gamma$ -Acetoxytiglinaldehyd umgesetzt.

Das erfindungsgemäße Verfahren, dessen wesentliches Merkmal in der Durchführung der Reaktion in wässriger Lösung besteht, weist gegenüber den bekannten Verfahren verschiedene Vorteile auf: die Verwendung von Wasser, welches das wohl billigste Lösungsmittel darstellt, ermöglicht eine vereinfachte Reaktionsführung.

Das aus dem Lösungsmittel ausfallende Produkt, das Vitamin-A-acetat, ist weitgehend gegen Nebenreaktionen geschützt.

Bei Durchführung der erfindungsgemäßen Reaktion erhält man praktisch nur zwei Isomere, nämlich all-trans und II-cis, wobei der all-trans Gehalt sehr hoch liegt (67–75%).

Die Verwendung von Wasser beim erfindungsgemäßen Verfahren bietet die Möglichkeit, die Reaktion bei wärmewirtschaftlich günstigen Temperaturen, beispielsweise bei Raumtemperatur, durchzuführen.

Das im anfallenden Produkt enthaltende all-trans Vitamin-A-acetat kann ohne vorherige Isomerisierung direkt aus dem Rohacetat isoliert werden.

Bei dem beim erfindungsgemäßen Verfahren als Ausgangsmaterial verwendeten Salzen, welche durch Reaktion von Vinyl- $\beta$ -jonol und Triphenylphosphin mit Schwefelsäure, einem Hydrogensulfat, Phosphorsäure oder Salzsäure erhältlich sind, handelt es sich um die entsprechenden  $\beta$ -Jonylidenäthyltriphenylphosphoniumsalze, wie beispielsweise das  $\beta$ -Jonylidenäthyltriphenylphosphoniumchlorid, das  $\beta$ -Jonylidenäthyltriphenylphosphoniumhydrogensulfat.

Für die Umsetzung eines solchen Triarylphosphoniumsalzes mit  $\gamma$ -Acetoxytiglinaldehyd ist bekanntlich die Gegenwart von Basen erforderlich. Beim erfindungsgemäßen Verfahren werden anorganische Basen, nämlich

Alkalicarbonate, z. B. Kaliumcarbonat, oder Ammoniak verwendet.

Als besonders zweckmäßig hat es sich erwiesen, die Umsetzung in Gegenwart einer Base mit einem pH-Wert von weniger als etwa 13, vorzugsweise von weniger als etwa 11, durchzuführen.

Es hat sich ferner als zweckmäßig erwiesen, die Umsetzung unter einem Inertgas, beispielsweise Argon, und unter Lichtausschluß durchzuführen.

Weiter ist es zweckmäßig, dem Reaktionsgemisch ein Antioxydant, beispielsweise butyliertes Hydroxytoluol oder butyliertes Hydroxyanisol, zuzusetzen.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann sowohl diskontinuierlich, als auch kontinuierlich durchgeführt werden.

Die Umsetzung erfolgt in einem Temperaturbereich zwischen etwa 0° und 50°C.

Wenn als Ausgangsmaterial  $\beta$ -Jonylidenäthyltriphenylphosphonium-sulfat, -hydrogensulfat oder -phosphat verwendet wird, so hat es sich als besonders zweckmäßig erwiesen, die Umsetzung bei etwa Raumtemperatur durchzuführen.

Wenn man hingegen als Ausgangsmaterial  $\beta$ -Jonylidenäthyltriphenylphosphoniumchlorid verwendet, so ist es zweckmäßig die Umsetzung mit dem  $\gamma$ -Acetoxytiglinaldehyd bei etwa 35° bis etwa 45°C durchzuführen.

Die Reaktionszeit richtet sich je nach der angewandten Temperatur, wobei bei tiefen Temperaturen (um 0°C) im Falle des Sulfates eine Reaktionszeit zwischen etwa 4 und 20 Stunden und im Falle des Chlorides eine Reaktionszeit von 1 bis 2 Stunden üblich ist.

Obwohl die Konzentration des Salzes in der wässrigen Lösung innerhalb weiter Grenzen schwanken kann, hat sich eine Konzentration von etwa einem Teil Salz auf zwei Teile Wasser als besonders günstig erwiesen.

In der DE-AS 12 79 677 wird ein Verfahren zur Durchführung von Synthesen mit Phosphoryliden offenbart. Es werden die für Wittig-Reaktionen üblichen organischen Lösungsmittel empfohlen. Die DE-AS 10 60 386 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von ( $\beta$ -Jonylidenethyl)-triarylphosphoniumhalogeniden, wobei in organischen Lösungsmitteln gearbeitet wird.

Die DE-AS 10 68 705 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der  $\beta$ -Jonylidenethyliden-Reihe, wobei als geeignete Lösungsmittel für die Wittig-Reaktion ausschließlich organische Lösungsmittel genannt werden.

## Beispiel 1

Es werden 16,9 g  $\beta$ -Jonylidenäthyltriphenylphosphoniumhydrogensulfat bei 0°C 40 ml Wasser zugesetzt. Die hierbei entstehende milchige Lösung wird mit einer Lösung von 7,46 g Kaliumcarbonat in 20 ml Wasser neutralisiert. Nach Zugabe von etwa 6 ml der Kaliumcarbonatlösung wird ein pH von 5 erreicht. Nun wird die klare Lösung mit 4,5 g  $\gamma$ -Acetoxytiglinaldehyd versetzt und die restliche Kaliumcarbonatlösung innerhalb von 20 Minuten zugetropft. Es fallen hierbei Vitamin-A-acetat, sowie Triphenylphosphinoxid aus.

Die Lösung wird nun 14 Stunden bei 0° gerührt. Am Ende der Reaktion beträgt der pH-Wert ungefähr 11,0. Die Reaktionslösung wird mit ca. 10 ml 2 N-Schwefelsäure auf pH 8 gebracht, anschließend mit 100 ml Methanol in einen Scheidetrichter transferiert und dreimal mit je 100 ml n-Hexan ausgeschüttelt. Die vereinigten Hexanphasen werden mit 50 ml eines Gemisches von Methanol und Wasser (80 : 20) gewaschen.

Nach dem Trocknen und Eindampfen am Wasserstrahlvakuum (etwa 1 Stunde) bleiben 10,0 g Vitamin-A-acetat zurück, wovon 76,8% aus all-trans Vitamin-A-acetat und 22,8% aus ll-cis Vitamin-A-acetat bestehen. Die restlichen 0,4% bestehen je zur Hälfte aus 11,13-di-cis-Vitamin-A-acetat und 9-cis-Vitamin-A-acetat. Die chemische Ausbeute beträgt somit 100%.

## Beispiel 2

Es werden 16,9 g  $\beta$ -Jonylidenäthyltriphenylphosphoniumhydrogensulfat und 4,5 g  $\gamma$ -Acetoxytiglin-aldehyd bei Raumtemperatur 30 ml Wasser zugesetzt. Zu der erhaltenen Lösung werden 7,45 g Kaliumcarbonat in 10 ml Wasser zugetropft. Nach der Zugabe von 3 ml der Kaliumcarbonatlösung (innerhalb von 10 Minuten) ist die Reaktionslösung neutral. Die restliche Kaliumcarbonatlösung wird nun innerhalb von 15 Minuten zugetropft, wobei sich ein pH-Wert von 11,4 einstellt. Das Vitamin-A-acetat und Triphenylphosphinoxid fallen aus. Nach 3 Stunden Rühren bei Raumtemperatur (pH = 10,7) wird die Reaktionslösung mit etwa 8 ml einer 2 N-Schwefelsäure (pH = 8) neutralisiert.

Die weitere Aufarbeitung des Reaktionsgemisches erfolgt wie in Beispiel 1 beschrieben, wobei man eine Ausbeute von 98,1% Vitamin-A-acetat erhält.

## Beispiel 3

Es werden 30 g  $\beta$ -Jonylidenäthyltriphenylphosphoniumchlorid in 60 ml Wasser bei 45°C gelöst, anschließend werden 9 g  $\gamma$ -Acetoxytiglin-aldehyd zugegeben und unter Rühren werden innerhalb von 15 Minuten 10 g Kaliumcarbonat in 20 ml Wasser zugetropft, nach einstündigem Rühren wird das Reaktionsgemisch mit Methanol versetzt und mit n-Hexan extrahiert. Nach dem Abdampfen des n-Hexans bleiben 19,6 g Vitamin-A-acetat zurück, welches im wesentlichen aus dem all-trans Isomeren und dem ll-cis Isomeren besteht; chemische Ausbeute: 99,8%.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**